

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N° 16

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

DONET Philippe

né le 4 Juin 1942 à SAINT-PHILBERT-DE-GRANDLIEU (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 17 JUIN 1970

Vaccination et hypersensibilité

Étude sur 170 cas

Président : Monsieur le Professeur MENARD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNEE 1970

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

DONET Philippe

né le 4 Juin 1942 à SAINT-PHILBERT-DE-GRANDLIEU (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le

Vaccination et hypersensibilité

Étude sur 170 cas

Président : Monsieur le Professeur MÉNARD

FAKULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

1891

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE d'ANGERS

Doyen Honoraire : Professeur ROUCHY

Professeur Honoraires : MM. DAVID, ROUSSEAU, AMSLER

Le Président du Conseil Transitoire :
Mr J.C. RENIER

L'Assesseur :
Mr H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

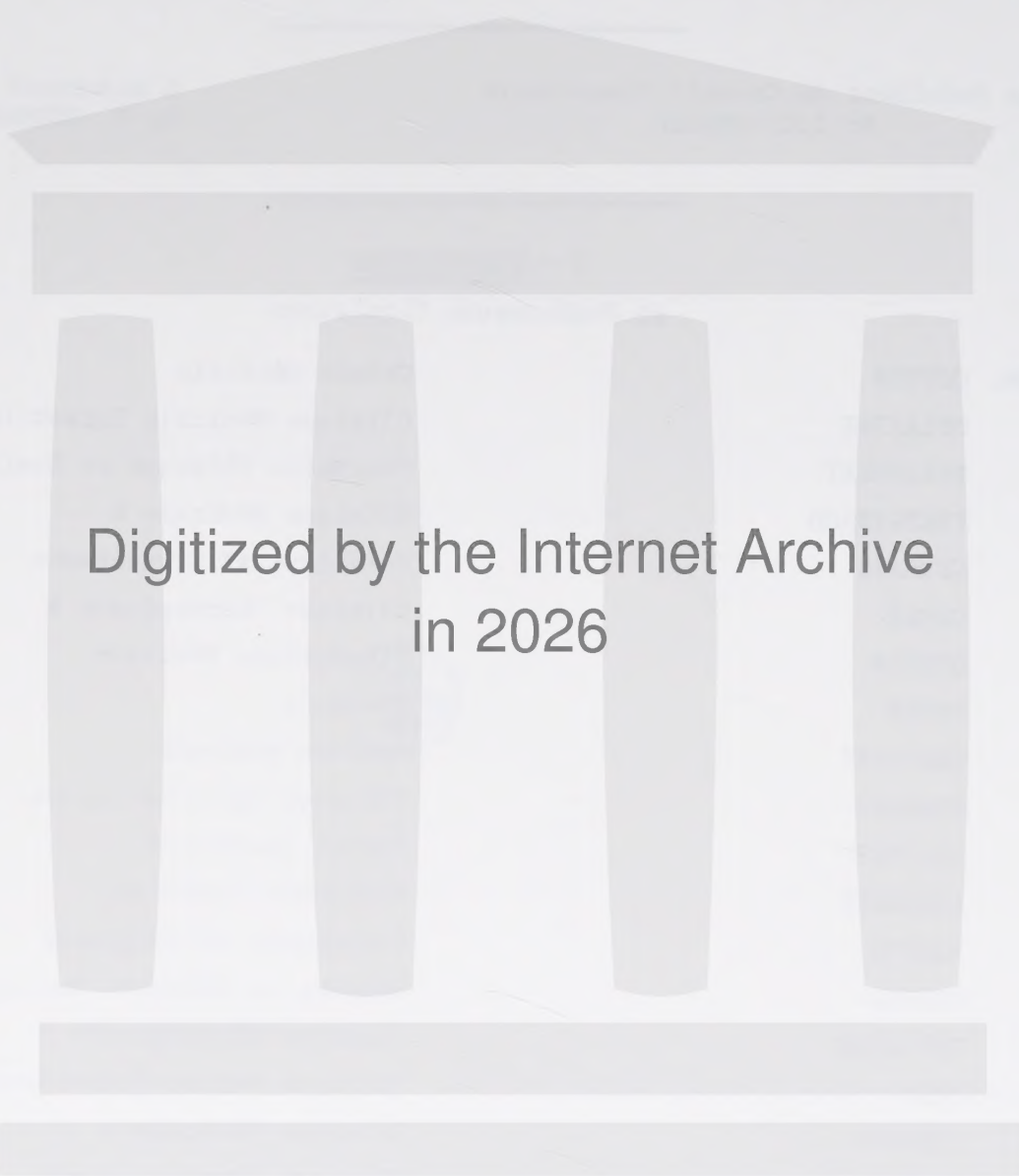
a) Professeurs Titulaires

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique

b) Professeur titulaire à titre Personnel

HOCQUET

Parasitologie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545907_0022

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie Générale

III' - AGREGES

MM. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ALLAIN	Pharmacologie
AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
BONNIOT	Clinique Médicale B
CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
Mme CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
MM. CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
EMILE	Neurologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
GIRAULT	Biochimie Médicale
GROSIEUX	Clinique Gynécologie et Obstétricale
HUREZ	Immunologie - Hématologie
HUYGHUES-DESPOINTES	Biochimie Médicale
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
LARGET-PIET	Pédiatrie génétique
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie Générale
Mlle PRELOT	Zoologie
Mlle QUERO	Microbiologie
Mme SCHNITZLER	Dermatologie-Vénéréologie
M. TADEI	Thérapeutique

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la
Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A MA FEMME,

En remerciement de son amour et
de sa patience.

A MON FILS,

A MON PERE,

Il sera toujours pour son fils
un maitre et un modèle.

A MES PARENTS

Leur aide et leurs encouragements m'ont
été précieux.

Qu'ils sachent toute l'affection que je
leur porte.

A TOUS LES MIENS,

Leur attachement m'est cher.

A Monsieur le Professeur E. MENARD,
Chef de Service d'Allergologie
Titulaire de la Chaire d'Hygiène et de Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qui fut pour nous un maître, tant par
son remarquable enseignement que par
son aide morale.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
gratitude et de notre respect.

A Monsieur le Professeur DELAIRE
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Agrége de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'être
notre juge.

Son enseignement nous fut précieux
et nous essaierons de lui rester fidèle.

Nous lui exprimons, avec notre profond
respect, nos plus vifs remerciements.

A Monsieur le Professeur GOYER
Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
de faire partie de notre jury.

En remerciement de son enseignement.

Nous l'assurons de notre reconnaissance
et de notre respect.

A Monsieur le Professeur ROUCHY
Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
d'être notre juge.

Qui nous a initié à la Gynécologie Obsté-
trique.

Que son immense savoir trouve ici
l'expression de notre admiration.

A Monsieur le Docteur SABBAH
Chef de Clinique - Assistant - Service d'Allergologie

Qui nous a patiemment aidé et attentivement guidé dans la réalisation de cette thèse.

Nous l'assurons de notre grande reconnaissance et de notre amitié.

Au Personnel du Service d'ALLERGOLOGIE

Qui nous a aidé à la réalisation
de ce travail.

S O M M A I R E
=====

	<u>Pages</u>
AVANT - PROPOS	1 à 3
INTRODUCTION	4 à 17
NOTRE ETUDE PERSONNELLE	18 à 52
. Etude dans le Service d'ALLERGOLOGIE C.H.U. d'ANGERS	
. Etude comparative avec les résultats de E.H. RELYVELD et Collaborateurs	
CONTROLE	53 à 62
CONCLUSION	61 à 65
BIBLIOGRAPHIE	66 à 72

AVANT - PROPOS

Une partie des malades du service d'ALLERGOLOGIE,
du Professeur E. MENARD, a subi une vaccination.

Dans la majorité des cas, celle-ci a été
longtemps contre-indiquée, plus souvent à tort qu'à raison.

Il nous a donc semblé utile d'évoquer ce problème.

Comme nous allons le voir tout au long de ce
travail, les malades atteints d'hypersensibilité doivent être
vaccinés, et ceci en raison de deux impératifs :

- d'une part, parce qu'ils sont particulièrement
sensibles aux affections ;

- d'autre part, parce qu'ils sont exposés aux accidents médicamenteux et sériques.

Si la nécessité de vacciner les allergiques ne semble pas discutable, par contre, ces vaccinations doivent être effectuées avec des précautions.

Dans la plupart des cas, nous le verrons, les "*tests pré-vaccinaux*" n'entraînent pas d'accidents, et la vaccination se déroule normalement.

Dans le cas contraire, tout incident survenu au cours de ces "*tests*" n'empêchera pas la vaccination, mais celle-ci sera fractionnée.

Cette vaccination fractionnée nous pose un nouveau problème : celui du CONTROLE.

Ce travail comportera donc TROIS PARTIES :

- la première sera consacrée

aux données immunologiques du problème,
et à la part qui revient à l'hypersensibilité dans
les accidents et incidents vaccinaux.

- la deuxième rapportera

notre enquête personnelle au cours de laquelle
nous essaierons de dégager les indications et
la technique de vaccination chez les
allergiques.

Nous essaierons de comparer le pourcentage
d'incidents et accidents de notre technique
avec celle utilisée par E.H. RELYVED et COLL.

- enfin, la troisième partie

essaiera de dégager les possibilités pratiques de
contrôle de la vaccination.

INTRODUCTION

L'introduction parentérale d'une substance antigénique microbienne, virale ou anatoxique, entraîne un conflit antigène-anticorps générateur d'immunité et d'hypersensibilité.

Ce dernier phénomène peut être responsable de certains incidents, voir accidents, en liaison directe avec l'acte prophylactique. Cette hypersensibilité se voit chez tous les sujets.

Quel est le comportement des sujets atteints de troubles allergiques ?

I - DONNEES IMMUNOLOGIQUES

A- les ANTIGENES

Une suspension vaccinale ne constitue jamais un antigène pur, puisqu'on y associe des antigènes accessoires :

- Produits directs du métabolisme bactérien,
- Substances provenant du milieu de culture nécessaire à la récolte,
- Impuretés introduites au cours de la préparation ayant pour but de stabiliser le vaccin.

- 1) Un germe microbien ou viral, une toxine sécrétée par un germe ne constituent jamais une mosaïque unique.
Dans cette mosaïque d'antigènes, quelle est la fonction qui suscite la formation d'anticorps immunitaires ?

En effet, nous connaissons fort peu de choses sur la composition exacte des germes utilisés en prophylaxie vaccinale. Nous sommes encore moins fixés sur le type d'anticorps dont ils provoquent la formation.

L'identification et l'isolement de l'antigène vaccinant sont des problèmes dont la solution est à peine ébauchée.

Le système toxine, anti-toxine est celui qui se prête le mieux à cette étude.

La purification des toxines met à la disposition de l'expérimentateur un produit dont l'action est dépouillée au maximum de réactions parasites.

Le dosage des anticorps est facile.

La toxine diphtérique a été la plus étudiée, entre autre par RELYVELD, HENOCQ et RAYNAUD.

- .. D₂ anatoxine très purifiée
- .. D₁ anatoxine brute
- .. C₄ solution contenant des antigènes accessoires.

L'étude des réactions d'hypersensibilité chez le sujet allergique donne :

- pour D₁ 65 % de réponses positives
- pour D₂ 10 % de réponses positives
- pour C₄ 55 % de réponses positives.

On note l'importance des antigènes accessoires dans l'acquisition d'une sensibilisation large, souvent responsable de manifestations cliniques allergiques.

Mais l'anatoxine purifiée (fraction D₂) l'est aussi dans de moindres proportions.

En résumé,

le phénomène d'hypersensibilité dépend des antigènes accessoires, puisque la purification des antigènes vaccinaux diminue la fréquence des réactions d'hypersensibilité, sans toutefois l'éliminer.

- 2) Les antigènes accessoires sont nombreux, et de nature différente. Citons :

- l'ovalbumine, dans les vaccins anti-grippaux ;
- la pénicilline, dans les vaccins anti-poliomyélitiques buccaux, (supprimée dans le vaccin triple D.T.Polio et remplacée par la Kanamycine).
- la pomme de terre, dans le vaccin B.C.G.

Ils sont responsables de sensibilisations parfois dangereuses.

On voit que le problème est complexe.

Les substances microbiennes sont toutes allergisantes ; certaines immunisantes. Mais des antigènes contaminants peuvent être introduits dans la suspension vaccinale et provoquer des accidents graves.

B- les ANTICORPS

2 variétés :

1) les anticorps allergiques sont présents dans le sérum et présentent les caractères suivants :

- thermolabiles
- se fixent sur les organes de choc
- ne traversent pas le placenta.

2) les anticorps anaphylactiques caractérisés par les éléments suivants :

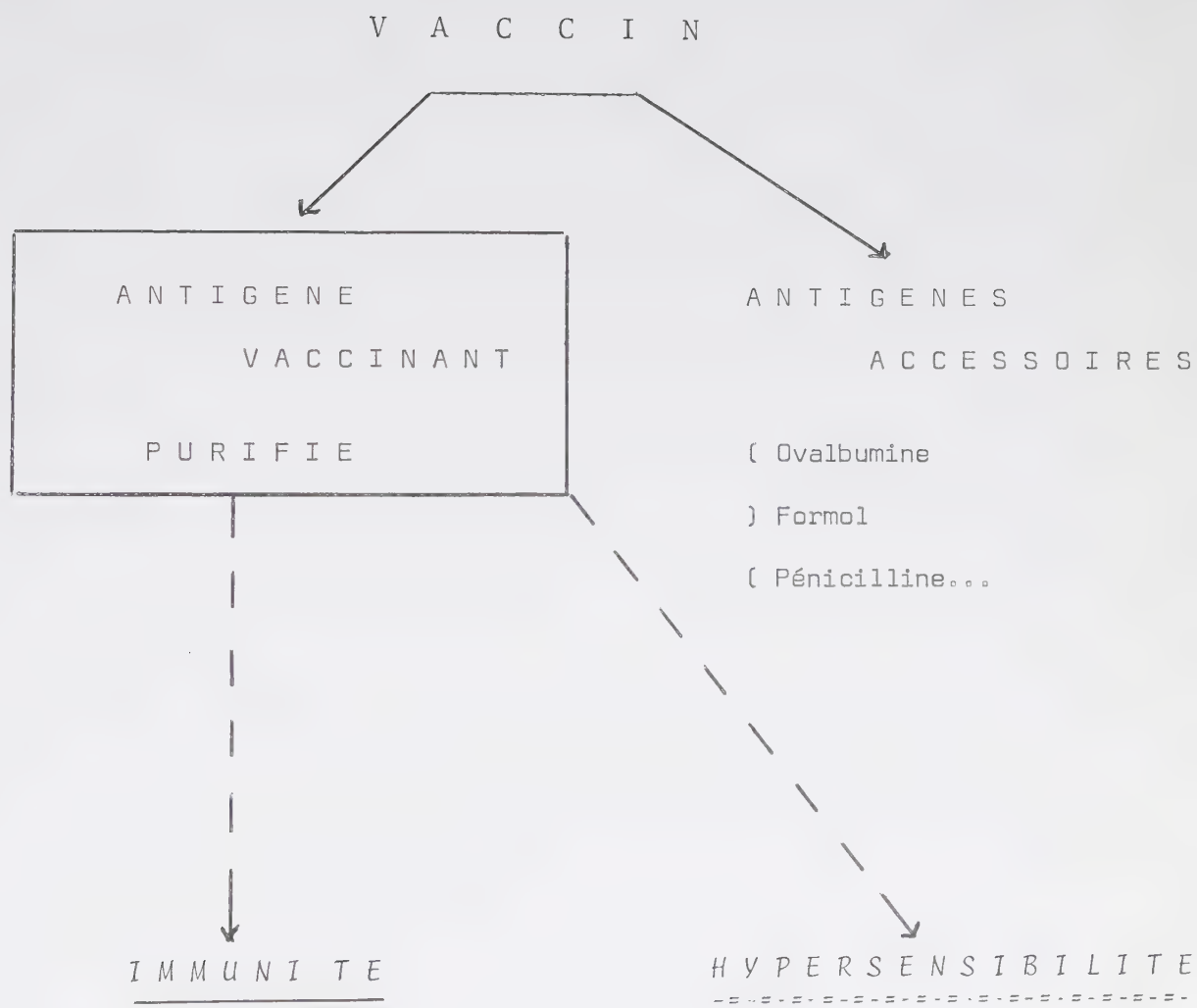
- thermostables
- traversent le placenta
- affinité pour les organes de choc
- donnent des accidents d'hypersensibilité humorale.

A côté de ces deux anticorps, il existe :

3) des cellules sensibilisées qui sont en cause dans les réactions d'hypersensibilité retardée.

Elles ont, en pathologie vaccinale, une importance certaine.

Le caractère principal de ces cellules est lié à la transmission passive par les leucocytes, en particulier par les petits lymphocytes.



C- conséquences du conflit ANTIGÈNE - ANTICORPS

Les études expérimentales et les données cliniques montrent trois possibilités différentes dans la formation du complexe antigène - anticorps :

- 1) L'antigène diffuse rapidement dans le sang circulant et s'y trouve en grande quantité.

On y trouve également des anticorps en abondance.

Le conflit est immédiat.

Le type clinique est représenté par le choc anaphylactique.

- 2) Le malade ne possède pas d'anticorps circulant.

Il n'y aura conflit antigène-anticorps que lorsque la quantité d'anticorps formée sera suffisante, et en rapport avec la quantité d'antigènes circulants.

Il faudra donc un temps de latence nécessaire à l'élaboration d'anticorps. Il est de 8 à 3 jours.

Les accidents sont de type sérique.

3) Les antigènes entrent en conflit au niveau de la cellule.

Il en résultera une réaction cellulaire.

Cliniquement, elle ne s'extériorisera que dans les trois semaines, mais peut parfois rester muette.

Dans les éventualités 1 et 2, la conséquence immédiate du conflit antigène-anticorps est la libération de médiateurs chimiques, en particulier l'histamine.

Il faut noter que les lésions évoluent indépendamment de leur spécificité, et que l'organisme joue un rôle dans le genèse de l'accident.

L'allergique constitutionnel semble plus exposé que le sujet sain.

Il faut donc être prudent pour affirmer la physio-pathologie allergique de l'incident ou de l'accident vaccinal, surtout si les délais d'apparition sont longs.

II - HYPERSENSIBILITE DANS LES ACCIDENTS ET INCIDENTS VACCINAUX

Quelle est la part de la vaccination dans le déclenchement de la pathologie vaccinale ?

Trois aspects peuvent être retenus :

A- INJECTIONS INTERCURRENTES

S'agit-il d'une coïncidence avec l'acte vaccinal ou d'une réactivation due à un facteur para-spécifique ?

On connaît les glomérulo-néphrites qui surviennent 15 jours après une vaccination.

Cette dernière est-elle innocente, ou a-t-elle permis d'extérioriser une atteinte rénale restée latente ?

Il faut pratiquer avant toute vaccination, un examen clinique approfondi, et il ne faut pas vacciner au cours d'une épidémie sauf contre l'infection épidémique.

B- SYNDROME ALLERGIQUE

- 1) Les injections de vaccin sont-elles capables de provoquer l'accident allergique habituel ?

- 2) La fréquence de ces accidents est-elle plus grande chez les allergiques ?

COSTEDOAT, entre 1931 et 1940 : 31 morts après vaccination
T.A.B.

Mais aucun antécédent allergique.

HALPERN : 15 accidents convulsifs après vaccination anti-
diphthérique.

Mais pas d'antécédent allergique chez les enfants.

Toutefois, les sujets atteints de manifestation d'hypersensibilité
peuvent présenter des complications très graves.

C- MALADIE VACCINALE

Toute vaccination peut entraîner :

- . des réactions locales
- .. des réactions générales
- ... des chocs vaccinaux plus ou moins graves
- des encéphalopathies.

a) réactions locales

On connaît :

- les douleurs post-vaccinales,
- les oedèmes inflammatoires qui disparaissent en 24 à 48 Heures.

b) réactions générales

Il existe des syndromes pseudo-grippaux qui surviennent dans 20 % des cas après la vaccination D.T. T.A.B.

avec

- . hyperthermie,
- . céphalée,
- . nausée,
- . asthénie.

Rarement il a été noté des troubles neuro-végétatifs avec syncope.

c) choc vaccinal

Il est rare, mais souvent mortel.

Il peut s'agir d'un choc anaphylactique, soit d'un collapsus progressif et irréversible, avec congestion splanchnique et hypo-tension.

d) encéphalites vaccinales

Rares, surtout dans notre pays (10 cas sur 6 millions de vaccinés).

Elles se voient surtout dans les pays nordiques.

C O N C L U S I O N

Il nous faut discuter plusieurs facteurs en
pathologie vaccinale :

- coïncidence,
- effet non spécifique des supports,
- action toxique ou infectieuse directe,
- sensibilisation vis-à-vis d'un antigène immunisant.

NOTRE ETUDE PERSONNELLE

4,25 % des sujets présentant des manifestations d'hypersensibilité posent des problèmes de vaccination.

En effet, sur 4.000 malades suivis dans le Service du Professeur MENARD, 170 d'entre eux n'étaient pas vaccinés.

Si l'on considère le sexe, les réactions vaccinales ont été un peu plus marquées chez les sujets du sexe masculin (25 %) que chez ceux du sexe féminin (21 %).

Les résultats sont consignés dans le tableau qui suit.

REPARTITION DES VACCINATIONS

SELON LE SEXE

SEXE	NOMBRE	Incidents Accidents	%
HOMMES	89	23	25
Femmes	81	17	21

REPARTITION DES VACCINS

SUIVANT L'AGE

AGE	NOMBRE	%	Accidents Incidents	%
0 à 3 ans	45	26	6	13
3 à 13 ans	99	58	27	27
14 à 30 ans	22	13	6	27
30 à 50 ans	4	2,5	1	25

Comme on peut le remarquer dans le deuxième tableau, la majorité de nos malades se situe dans le deuxième groupe d'âge, entre 3 et 14 ans (58 %).

Mais l'absence de vaccination est encore importante entre 14 et 30 ans, soit 13 %.

Les vaccinations de nos sujets dans les trois derniers groupes d'âge :

- . 3 à 14 ans
- . 14 à 30 ans
- . plus de 30 ans

Ont présenté deux fois plus d'accidents d'hypersensibilité (25 à 27 %) que dans le premier groupe.

La vaccination des allergiques doit donc être effectuée tôt, et de préférence dans la première année de la vie, avant que le potentiel en anticorps sensibilisants ne soit constitué.

Les vaccins associés D.T.P. occupent la première place dans notre étude, puisque 151 sujets, soit 88 % ont reçu ce vaccin triple.

Avec une moindre fréquence, les anatoxines diphtériques et tétaniques n'ont été utilisées que pour 13 sujets, soit 8 % et la variole dans 5 % des cas.

9 sujets ont reçu deux vaccinations séparées, avec le respect des délais. Il s'agit dans notre étude, de :

- D.T.P et Coqueluche dans 5 cas
- D.T.P et variole dans 3 cas
- D.T. et variole dans 1 cas.

Nous avons évité de pratiquer deux vaccins bactériens entre eux (coqueluche et poliomyélite), ceci en raison d'une diminution de l'immunité au lieu d'une potentialisation lorsque le vaccin est constitué d'un vaccin bactérien et chimique.

Nous avons évité le vaccin anti-coquelucheux en raison des risques d'encéphalites.

Ceci explique le faible pourcentage de nos vaccinés au vaccin anti-coquelucheux, 3 %.

Enfin, nous avons contre-indiqué la vaccination T.A.B. et ceci pour deux raisons :

- les accidents d'hypersensibilité à ce vaccin, essentiellement chez les asthmatiques peuvent être très importants ;
- la chloramycétine représente une thérapeutique efficace dans les fièvres typhiques.

Néanmoins, nos certificats de contre-indication de vaccin T.A.B. peuvent être refusés, en particulier dans certaines Ecoles d'Infirmières.

Ce fut le cas de l'une d'entre elles que nous mentionnons dans le tableau n° III.

FREQUENCE DES VACCINATIONS

SELON LE TYPE DES VACCINS

VACCINS	NOMBRE	%
D.T.....	13	8
D.T.P.....	151	88
D.T. T.A.B.	1	0,5
Coq.....	5	3
Variole...	9	5
2 vaccina- tions séparées	9	5

Le B.C.G. ne nous a jamais posé de problèmes chez les asthmatiques, puisqu'il n'est effectué que si les réactions tuberculiniques sont négatives.

Il ne peut donc entraîner aucune réaction.

Nous le pratiquons chez les eczémateux, hors d'une poussée, sur un tégument absolument intact, contrairement à ce qui a été conseillé par le Professeur WORINGER.

Toute vaccination peut entraîner chez un allergique trois réactions :

- réaction locale,
- réaction syndromique,
- réaction générale.

1) LES REACTIONS LOCALES

sont le plus souvent constituées par un érythème local, avec parfois prurit et oedème.

Au cours de nos "tests pré-vaccinaux", nous avons observé un accident local sur 13 vaccins D.T.

8,25 % de nos vaccinés au D.T.P; soit 13 d'entre eux ont également une réaction locale.

Sur 180 vaccinations effectuées dans le service, 8 % ont eu ces ennuis locaux. (Tableau IV)

REACTIONS VACCINALES

AU COURS DES TESTS PRE-VACCINAUX

VACCINS	NOMBRE	REACTIONS LOCALES	REACTIONS SYNDROMIQUES
<i>D.T.</i>	13	1 soit 7,5 %	
<i>D.T.P.</i>	151	13 soit 8,5 %	26 soit 17 %
<i>D.T. TAB</i>	1		
<i>Coq.</i>	5		
<i>Variole</i>	9		
<i>TOTAL</i>	180	14 soit 8 %	26 soit 17 %

2) LES REACTIONS SYNDROMIQUES

caractérisées par une exarcebation de la manifestation d'hypersensibilité, qu'il s'agisse d'asthme, d'eczéma, ou d'urticaire, doivent être considérées avec beaucoup plus d'attention.

Ces manifestations peuvent être liées :

- soit à l'antigène vaccinant et dans ce cas, les réactions seront tardives : dans les 8 jours qui suivent l'injection.
- soit à l'antigène accessoire (Pénicilline des vaccins anti poliomyélitiques, Ovalbumine des vaccins anti-grippaux), et, dans ce cas, les réactions seront précoces : dans les 24 heures qui suivent l'injection.

17 % de nos sujets ont présenté une réaction syndromique après une vaccination D.T.P.

Il s'agissait dans la plupart des cas, de réactions précoces, liées à la Pénicilline ou à la Streptomycine, ou aux deux antibiotiques.

La confirmation a été apportée chez certains d'entre eux par le Test de Transformation Lymphoblastique dont voici les résultats :

TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

CHEZ LES SUJETS SENSIBILISES

NOM	DIAGNOSTIC	TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE % de blastes
BAD...	Choc anaphylactique	Sans antigène 3,2 Pénicilline 11,1 Streptomycine 6,5
BOU...	Asthme	Sans antigène 5,9 Pénicilline 53 Streptomycine 82,5
DES...	Eczéma	Sans antigène 3,8 Pénicilline 54

- TABLEAU V -

TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

CHEZ LES SUJETS TEMOINS

NOM	DIAGNOSTIC	TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE % de blastes
MAR...	Recherche d'une sensibi- lité à la Pénicilline en vue d'une vaccination anti-herpétique	Sans antigène 18 Pénicilline 14,5
BAR...	Réaction locale imputable au vaccin	Sans antigène 0,7 Pénicilline 0,5 Kanamybine 1,2 D.T. Polio 3,8

Les réactions syndromiques peuvent être intenses, mais parfois, pour les mettre en évidence et les éviter, il faut de la part du clinicien une grande attention et un interrogatoire minutieux.

Nous rapporterons quelques observations afin d'illustrer ces faits.

Mademoiselle BOU... âgée de 23 ans présente un asthme par hypersensibilité aux poussières d'appartement.

Avant son entrée à l'Ecole de Sages-Femmes, il est exigé une vaccination D.T.

Une injection Sous-Cutanée de 1/10^e de millilitres du vaccin triple dilué au 1/10^e entraîne une dyspnée sibilante, que la malade ne juge pas utile de signaler.

Une semaine après, elle reçoit par erreur 1/10^e de millilitres de ce même vaccin pur, et non 1 millilitre comme on aurait dû normalement le faire puisqu'il n'y avait pas eu de réactions syndromiques aux tests vaccinaux.

Cette injection entraîne un état de mal asthmatique qui nécessite une hospitalisation, et une corticothérapie intense.

Monsieur CHA... âgé de 20 ans, présente un asthme infra-clinique et de l'eczéma.

Pour être titularisé au C.H.U. on exige une vaccination D.T.P.

Un premier test pré-vaccinal avec 1/10e de vaccin D.T.P. dilué au 1/10e entraîne dans les 48 heures une poussée d'eczéma exigeant une corticothérapie.

Un nouveau test de 1/10e de D.T.P. dilué au 1/100e entraînera une nouvelle poussée d'eczéma vite calmée par une corticothérapie.

On pratique alors un placebo qui n'occasionne aucune réaction, ce qui permet d'éliminer un facteur psychique.

Les tests D.T.P. sont alors repris avec 1/10e dilué au 1/1000e, et l'on augmente progressivement la dose jusqu'à arriver à 1/10e de cc au 1/10e qui n'occasionne aucune réaction.

L'injection de 1 cc de vaccin dilué au 1/10e entraîne des troubles digestifs importants, avec nausée et vomissement.

Une nouvelle injection de la même dose n'occasionne aucun trouble, mais on pratiquera une vaccination fractionnée durant laquelle il faudra noter quelques réactions locales.

Une réaction de SCHICK pratiquée 3 mois après la dernière injection de vaccin sera négative, ce qui prouve que le malade est immunisé contre la diphtérie et, par extrapolation contre le tétanos et la poliomyélite.

3) LES REACTIONS GENERALES

sont essentiellement représentées par une hyperthermie,
un malaise général,
parfois des arthralgies.

Ces réactions sont observées fréquemment après les
vaccinations T.A.B.

Lorsque les "tests pré-vaccinaux" n'ont été suivis
d'aucune réaction locale ou syndromique, les vaccinations ont été
effectuées normalement.

Mais lors de l'injection du vaccin D.T.P. et du vaccin
D.T. T.A.B., 2 malades ont présenté des réactions locales.

Des réactions syndromiques légères ont été retrouvées
5 fois lors de l'injection de D.T.P. et de variolo.

Ceci souligne l'importance de ces "tests pré-vaccinaux".

Ils ont permis d'éliminer 26 réactions syndromiques qui
auraient pû être très sévères si nous avions pratiqué la vaccination
sans précaution.

Ceci est résumé dans le tableau n° VII.

REACTIONS VACCINALES
AU COURS DE LA VACCINATION

VACCINS	NOMBRE	REACTIONS LOCALES	REACTIONS SYNDROMIQUES
D.T.	13		
D.T.P.	151	1	4 soit 2,6 %
D.T. TAB	1	1	
Coq.	5		
Variole	9		1 soit 10 %
TOTAL	180	2	5 6,30 %

Si nous considérons les vaccinations chez les asthmatiques (tableau n° 8) :

1 - Au cours des "tests pré-vaccinaux", nous n'avons noté que 3 réactions locales, soit 5 % dans 56 vaccinations, et 13 réactions syndromiques, soit 26 %.

2 - Au cours de la vaccination, un seul malade a présenté une réaction syndromique.

Ces incidents et accidents vaccinaux ont été observés essentiellement à la suite d'injection d'anatoxine D.T., et surtout du vaccin triple D.T.P.

VACCINATIONS CHEZ LES ASTHMATIQUES

		REACTIONS LOCALES		REACTIONS SYNDROMIQUES	
		Tests Pré-Vaccinaux	Au cours de la vaccination	Tests Pré-Vaccinaux	Au cours de la vaccination
Vaccins	Nombre	NOMBRE	NOMBRE	NOMBRE	NOMBRE
D.T.	3	1			
D.T.P.	50	2		13 soit 26 %	1 soit 2 %
D.T. Variole	1				
D.T.P. variole	1				
D.T.P. Coq.	1				
TOTAL	56	3 soit 5 %		13 soit 26 %	1 soit 2 %

Chez les eczémateux (tableau n° 9)

1 - Au cours des "tests pré-vaccinaux", nous avons constaté :

- beaucoup plus de réactions locales : 12,5 %
- moins de réactions syndromiques que chez les asthmatiques.

2 - Par contre, au cours de la vaccination, 6 % des sujets ont présenté une poussée eczémateuse.

Comme chez les asthmatiques, les réactions ont été déclenchées principalement par la vaccination D.T.P.

Chez 7 eczémateux qui ont reçu le vaccin antivariolique, en dehors d'une poussée, 1 seul a présenté une poussée d'eczéma.

VACCINATIONS DES ECZEMATEUX

		REACTIONS LOCALES		REACTIONS SYNDROMIQUES	
		Tests pré-vaccinaux	Au cours de la vaccination	Tests pré-vaccinaux	Au cours de la vaccination
Vaccins	Nombre	NOMBRE	NOMBRE	NOMBRE	NOMBRE
D.T.	4				
D.T.P.	49	8 soit 16 %	1	7 soit 14 %	3
Variole	5				5
D.T.P. Coq.	4			1 soit 25 %	
D.T.P. Variole	2				
TOTAL	64	8 soit 12,5%	1 soit 2 %	8 soit 12,5%	4 soit 6 %

Enfin, d'autres sujets présentent des manifestations d'hypersensibilité :

- soit à localisation respiratoire,
- soit à localisation cutanée,
- soit aux deux associées,

voire des réactions médicamenteuses,
sériques,
ou même vaccinales.

Nous n'avons relevé que 5 réactions locales, et que 5 réactions syndromiques sur 50 malades.

L'ensemble de ces résultats est résumé dans les tableaux n) 10 et 11.

VACCINATIONS DE SUJETS PRESENTANT DES MANIFESTATIONS D'IPERSENSIBILITE RESPIRATOIRES,
OU CUTANEEES, OU ASSOCIEES,

NOMS	Nombre			REACTIONS LOCALES		REACTIONS SYNDROMIQUES	
		Noms	Nombre	Tests Pré-vaccinaux	Vaccins	Tests Pré-vaccinaux	Vaccins
Eczéma- asthme	10	D, T, P,	10	1		2	
Prurigo	5	D, T, P,	9				
Urticaire	11	D, T, P,	9	1		1	
		D, T,	2				
Rhinite	8	D, T, P,	7	1		2	
		D, T,	1				
TOTAL	38		38	3		5	

Vaccins	Nombre	Maladies	Nombre	Réactions locales		Réactions syndromiques	
				Tests pré-vaccinaux	Vaccinations	Tests pré-vaccinaux	Vaccins
D.T. T.A.B.	1	Choc à la Coli-mycine	1		1		
D.T.	2	Hérédité allergique	1				
		réaction lors d'une vaccination	1	1			
D T P.	9	réaction lors d'une vaccination	3				
		exsanguino transfusion	2				
		maladie sérique	1				
		Erythrodermie	1				
		Migraine	1				
TOTAL	12	frère D.C.D. après vaccin	1				
			12	1	1		

E.H. RELYVELD et Collaborateurs (21) ont étudié récemment les réactions post-vaccinales avec des vaccins absorbés par le phosphate de calcium.

Le phosphate de calcium, constituant naturel de l'organisme, supprime en majeure partie les réactions liées à l'adjuvant.

Le titre des anticorps immunitaires a été obtenu avec ce type de vaccin par deux injections au lieu de trois.

Mais le nombre des réactions locales ou générales a été plus élevé que dans notre étude.

Avec le vaccin D.T. absorbé, sur 23 sujets vaccinés, on a noté :

- 2 réactions locales,
- 9 réactions syndromiques,

alors que nous ne retrouvons aucune réaction locale ou générale par ce même vaccin non absorbé chez nos sujets.

Avec le vaccin D.T.P. absorbé, sur 19 sujets vaccinés, on relève :

- 5 réactions locales,
- 6 réactions syndromiques.

Sur 151 vaccinés de notre Service, 1 sujet a présenté une réaction locale, 4 des réactions syndromiques.

Le vaccin anticoquelucheux n'entraîne aucun incident chez nos vaccinés, alors que l'étude pratiquée avec le vaccin anti-coquelucheux absorbé sur phosphate de calcium détermine chez 26 sujets allergiques et normaux :

- 15 réactions locales,
- 16 réactions syndromiques. (tableau n° 12)

La pratique des "tests pré-vaccinaux" a permis d'éviter de nombreuses réactions d'hypersensibilité, locales et générales, chez nos vaccinés.

Ceci explique la différence de résultat entre les deux études que nous venons de présenter.

ETUDE COMPARATIVE DES REACTIONS POST-VACCINALES PAR VACCIN ABSORBE

dans E.H. RELYVELD et Collaborateurs et

Service d'ALLERGLOGIE C.H.U. d'ANGERS.

RELYVELD et COLLABORATEURS					Service d'ALLERGLOGIE - C.H.U. d'ANGERS		
Vaccin	Nombre	Réactions locales	Réactions syndromiques	Nombre	Réactions locales	Réactions syndromiques	
D, T,	23	4	9	13	-	-	
D, T, P,	19	5	6	151	1	4	
Coq,	26	15	16	5	-	-	

TECHNIQUE

INDICATION

CONTRE - INDICATIONS

Deux méthodes peuvent être utilisées pour rechercher les réactions locales (sensibilisation) ou les réactions syndromiques (hypersensibilité).

Le dépistage d'une sensibilisation à un vaccin se fera par tests cutanés :

- . cuti-réaction
- . Intra-dermo de MONOLEY
- . Intra-dermo ponction à l'aide de l'antigène dilué au 1/10e.

Les résultats seront consignés 20 minutes, 24 heures et 48 heures plus tard.

Une réaction positive peut être liée :

- soit à l'antigène vaccinant,
- soit à l'antigène accessoire : ovalbumine, Pénicilline.

C'est pourquoi nous préférons à la recherche de cette réaction locale l'étude de la réaction syndromique.

Dans ce cas-là, nous pratiquons une injection sous-cutanée hebdomadaire de vaccin, dilué au 1/10e :

. 1/10e de ml

. 2,5/10e de ml,

puis de vaccin pur aux mêmes doses.

La survenue d'une réaction syndromique au cours de la semaine qui suit devra être reproduite par une injection sous-cutanée de la même dose.

Si cette deuxième épreuve est positive, la responsabilité du vaccin doit être envisagée ;

Dans le cas contraire, il s'agissait d'une coïncidence.

Si les deux types de réponses, locales et régionales, sont négatives, la vaccination peut être pratiquée normalement, sous protection anti-histaminique, et d'inhibiteur d'histidine décarboxylase.

Cette protection commencera une heure avant l'injection vaccinale, et sera poursuivie dans les huit jours qui suivent.

Dans le cas où les réponses sont positives, ou douteuses, on a recours à des techniques particulières :

1 - pour la vaccination anti-variologique,

nous faisons un Prick-Test avec un lot périmé depuis 8 jours.

Si la réaction est négative, la deuxième fois nous utilisons le vaccin le jour de sa péremption.

S'il y a absence de réaction, cela nous permet d'utiliser un vaccin non périmé.

Nous n'insisterons pas assez pour intervenir sur un tégument totalement indemne.

2 - Le vaccin T.A.B. étant celui qui entraîne le plus de réactions, nous préférons hospitaliser le sujet durant 48 heures.

L'injection est pratiquée à la manière de BESREDKA.

Nous pouvons contrôler toute réaction fébrile par de petites doses de corticoïdes qui n'ont aucune action immuno-dépressive.

En effet, les corticoïdes n'entraînent une immuno-dépression qu'à forte dose.

3 - Pour les vaccins anti-diphtériques, anti-tétaniques, anti-poliomyélitiques et anti-coquelucheux, nous avons toujours séparé le vaccin anti-coquelucheux des trois autres, car c'est le moins bien toléré, et il est susceptible d'entraîner des réactions neurologiques.

La première dose correspond à une dose repérée, au cours du testing, comme étant non réactogène.

Le rythme et la progression seront fonction des réactions locales, focales et générales du sujet.

Cette vaccination fractionnée se fait à l'aide d'anti-histaminiques et d'inhibiteur d'histidine décarboxilase.

Les injections seront poursuivies jusqu'à ce que nous ayons pu administrer la dose utilisée dans une vaccination normale.

4 - le B.C.G. ne nous a jamais posé de problème, d'autant plus que les réactions tuberculinales sont étudiées avec une très particulière attention.

Nous constatons qu'il existe peu de contre-indications chez les allergiques.

- sauf nécessité, les vaccins T.A.B. et l'anti-coquelucheux seront proscrits chez l'asthmatique.

- le vaccin anti-variolique et le B.C.G. contre-indiqués chez l'eczémateux en poussée, ceci en raison de risque de pustulose varioliforme de KAPOSÍ, JULIUSBERG, ainsi que chez le frère d'un eczémateux en poussée, ou près d'un eczémateux en poussée.

CONTROLE

Le contrôle vaccinal est surtout utilisé dans les vaccinations fractionnées.

En effet, la protection vaccinale n'est pas fonction seulement de la dose antigénique, mais également du nombre d'injections.

Ce contrôle peut être effectué par l'étude du titre des anticorps, mais cette méthode est impossible à pratiquer dans chaque cas.

Deux autres possibilités s'offrent à nous :

- LA REACTION DE SCHICK

pour toute vaccination comportant l'anatoxine diphtérique, mais surtout associée à l'anatoxine tétanique et au vaccin anti-poliomyélitique.

Elle est peu onéreuse pour le malade puisque l'Institut Pasteur livre gracieusement cette anatoxine à tout médecin qui en fait la demande.

Elle est facile à pratiquer puisqu'une seule injection intradermique suffit avec témoin chauffé.

Elle sera pratiquée lorsque la dose totale est atteinte.

Si elle est négative, nous savons que le malade a été vacciné contre la diphtérie.

Par voie de conséquence, nous pensons que l'immunité anti-tétanique et anti-poliomyélitique a été obtenue.

Raisonnement critiquable certes, mais qui a l'avantage de nous assurer de l'efficacité de la vaccination anti-diphtérique.

Si le SCHICK est positif, nous poursuivons les injections jusqu'à sa négativation.

Cette épreuve exige une réaction de SCHICK qui soit pratiquée avant la vaccination.

Si avant cette dernière, le SCHICK est négatif, nous pouvons alors faire appel au :

- TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE (T.T.L.)

Le petit lymphocyte est une cellule mémoire (memory cells) qui, grâce à ses nucléo-protéïnes, conserve souvenirs de ses contacts antigéniques.

Mis en culture en présence de l'antigène vaccinant, il se transforme en cellule blastique.

C'est le pourcentage de ces lymphoblastes comparé à celui des cultures sans antigène qui confirme ou infirme le contact avec l'antigène vaccinant.

Cette méthode a été appliquée à 6 sujets :

- dont 3 vaccinés,
- et 3 allergiques vaccinés.

Nous résumons les résultats dans les tableaux n° 13 et 14.

TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE						
NOM	AGE	DIAGNOSTIC	Pourcentage de cellules blastiques			
			CULTURE sans Vaccin	D	CULTURE T _o	T, A, B.
					AVEC Polio	
LAP,,	15 ans	asthme	0,9	0,7	1,6	-
PAU,,	17 ans	asthme	0,9	1,1	0,5	0,8
WIL,,	20 ans	asthme	1,2	0,9	1,5	-
MALADES NON VACCINES						

(Tableau rapporté dans le mémoire du C.E.S. d'Hygiène Dr. SABBAGH, Rennes, 25 Septembre 1968)

T E M O I N S V A C C I N E S

NOM	AGE	MANIFESTATIONS ALLERGIQUES	TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE				
			Pourcentage de cellules blastiques				
			CULTURE sans Vaccin	D	CULTURE T	AVEC Polio	T. A. B.
TÔU.	23 ans	Néant	0,6		21,5	30,2	-
DEL.	21 ans	Néant	1,3		7,2	9,7	-
TRA.	25 ans	Néant	0,5		-	7,8	-

(Tableau rapporté dans le mémoire du C.E.S. d'Hygiène Dr. SABBAGH, Rennes, 25 Septembre 1968)

Les cultures de lymphocytes sans antigène, aussi bien des vaccinés que des non vaccinés, donnent un pourcentage de transformation lymphoblastique inférieur à l'unité, sauf dans 2 cas (1,2 % et 1,3 %).

Par contre, les cultures de lymphocytes en présence des vaccins, donnent les résultats suivants :

- non-vaccinés

Avec l'anti-diphtérique, l'anti-tétanique et le T.A.B. (1 cas), la transformation lymphoblastique reste inférieur à l'unité, comme pour les cultures sans antigène vaccinale, et nous permet donc d'affirmer que les sujets n'ont pas d'anticorps immunitaires.

Par contre, avec le vaccin anti-poliomyélitique, il existe une transformation blastique légère.

Y aurait-il eu une infection poliomyélitique inapparente ?

- chez les vaccinés

La transformation blastique avec les mêmes vaccins est très nettement supérieure à celle des cultures sans antigène vaccinal.

Le Test de Transformation Lymphoblastique constitue une épreuve de contrôle de la vaccination chez tous les sujets allergiques ou non, mais il demeure onéreux, et difficile à pratiquer.

Un écueil, le T.T.L. ne permet pas de donner avec précision le taux d'anticorps immunitaires.

Le Test de Transformation Lymphoblastique peut représenter une méthode fidèle, et précise de détection d'une vaccination fractionnée chez le sujet allergique ayant représenté des accidents vaccinaux d'hypersensibilité, mais ne permet pas, pour le moment, d'évaluer le titre d'anticorps.

Cette méthode a été reconnue comme valable par B.P. HALPERN et Collaborateurs.

CONCLUSION

De nombreux allergiques ne sont pas vaccinés.

Ce travail traitera - dans une première partie - du problème des données immunologiques,

rapportera - dans une deuxième partie - les résultats, les indications et contre-indications, la technique des vaccinations chez les allergiques,

enfin, abordera - dans une troisième partie - les possibilités pratiques du contrôle de la vaccination.

L'introduction d'un vaccin dans l'organisme entraîne des manifestations d'hypersensibilité, locales ou générales, liées essentiellement aux antigènes accessoires (hypersensibilité immédiate) et à l'antigène vaccinant, même purifié (hypersensibilité retardée).

170 sujets font l'objet de cette étude.

La plupart des sujets a reçu le vaccin triple D.T. Polio.

Si l'on considère l'âge des sujets, nous remarquons que chez les allergiques, l'absence de vaccination entre 3 et 14 ans est importante, puisque représente 58 % des cas de notre groupe, d'où la nécessité de vacciner dans la première année de la Vie.

Au cours des tests pré-vaccinaux, nous avons relevé 8 % de réactions locales, et 17 % de réactions syndromiques, caractérisées aussi bien par une crise d'asthme, que par une poussée d'eczéma ou d'urticaire.

Le Test de Transformation Lymphoblastique a permis de confirmer l'antigène responsable (antigène vaccinant ou antigène accessoire).

Les réactions générales ont été observées essentiellement avec le vaccin T.A.B. lorsque celui-ci n'a pas pu être contre-indiqué.

La pratique de ces tests "pré-vaccinaux" permet de diminuer la fréquence des réactions d'hypersensibilité, puisqu'on ne retrouve que 6,3 % de réaction syndromique et 2 % de réaction locale au cours de la vaccination de nos sujets.

D'ailleurs, si nous comparons les vaccinations effectuées

• chez les asthmatiques, nous notons :

1) des réactions locales : 5 % au cours de ces tests,
et aucune au cours de la vaccination.

2) des réactions syndromiques : 26 % au cours des tests,
et 2 % au cours de la vaccination.

• chez les eczémateux, la pratique des tests pré-vaccinaux permet de diminuer de moitié les réactions syndromiques.

La sensibilisation aux vaccins peut être dépistée par des tests cutanés.

L'hypersensibilité peut être étudiée par la recherche d'une réaction syndromique.

Pour cela, nous effectuerons une injection sous-cutanée hebdomadaire de vaccin dilué au 1/10e : 1/10 et 1/4 de ml, puis de vaccin pur aux mêmes doses.

Toute réactivation syndromique exige la recherche de la reproductibilité par une nouvelle injection à la même dose. dans le cas où celle-ci est positive, nous pratiquerons une vaccination fractionnée.

Le vaccin anti-coquelucheux a été évité en raison de ses risques neurologiques.

Le vaccin T.A.B. a été contre-indiqué particulièrement chez l'asthmatique, en raison de ses risques d'hypersensibilité.

Les Contre-indications sont rares.

Nous retiendrons essentiellement :

. le vaccin anti-variolique chez un eczémateux en poussée.

Le contrôle de la vaccination s'effectue par une réaction de SCHICK.

Celle-ci s'impose si la vaccination a été fractionnée.
par un TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BERNARD J.C. - VERDAGUER S. *et* CALVET G.

Faut-il vacciner les allergiques ?

... Concours médical. 24 Sept. 1960 n° 39. 4239. 4248

2 - BERNARD J.C. - CALVET G. *et* LECLAIRE G.

... Revue du Corps de Santé. 1962 3.35

3 - BESSON A. *et* GIRAUD P.

... Bul. Ac. Méd. Juillet 1944 128.441

Bul. Inst. Nat. Hygiène 1953 8.374

4 - BEUREY J. *et* WEBER M.

"La Vaccination des allergiques"

... Strasbourg, Méd. Fév. 1967 18 n° 2 183.188

5 - BOUQUIER J.J.

"La vaccination des enfants allergiques"
... Limousin Méd. Juin 1966 n° 57 15.17

6 - COSTEDOAT M.

... Bul. Soc. Méd. Hop. Paris 1947 67.214

7 - HALPERN S.R. et HALPERN D.

... J. Ped 1955 47.60

8 - HALPERN S.R. et HALPERN D.

... J. Ped 1953 43.736

9 - HENOCQ E. DE RUDDER. MAURIN-BAZIN et LEPINE P.

... Revue Fr. All. 1964 4.196

10 - HENOCQ E. RELYVELD E.H. et RAYNAUD M.

... Sté Fr Al, 21 Juin 1960
In "Acta Allerg." 1960. 15.367

11 - HENOCQ E. RELYVELD E.H. et RAYNAUD M.

... Int. Arch. Allergy. 1962 20.

12 - HENOCQ E.

La vaccination des allergiques

... Concours Méd. 15 oct. 1966 88, n° 42 6129,6130

13 - JACQUELIN A.

... Sem. des Hop. 1955 ; 31.2913

14 - MANDE R. THEROND C. et DONAI N.

... Presse Thermale et climatique 1961 - 98,59

15 - MENARD E. SABBAN A.

Vaccination chez les allergiques

... Bordeaux Méd. Juillet-Août 1969,2. n° 7,8. 1968-1969

16 - MENARD E.

Danger allergique des vaccinations

... Ouest Médical 25 Novembre 1954

17 - MENARD E. SABBAAH A.

Vaccinations chez les allergiques

... Congrès de l'avancement des Sciences. Bordeaux

Juin 1967.

18 - PASTEUR VALLERY RADOT L. WOLFROMM R. HALPERN B.N. et CHARPIN

Maladies allergiques

... Ed. Méd. Flammarion 1963.

19 - RELYVELD E. HENOCQ E. et RAYNAUD M.

... Annales de l'I.P. 1962 590.

20 - RELYVELD E. HENOCQ E. et RAYNAUD M.

... Bul. O.M.S. 1964 30,331

21 - RELYVELD E. MARTIN R. RAYNAUD M. et Col.

Le phosphate de calcium comme adjuvant dans les
vaccinations chez l'homme.

, Annale I.P. mars 1969 300,326

22 - SABBAAH A. MENARD E.

, Ouest Médical 1968 10. 83L,341

23 - SABBAN A.

Vaccination chez les allergiques T.T.L.
... Mémoire du C.E.S. d'Hygiène 25 Sept. 1968

24 - SABBAN A. MENARD E.

Détection des accidents d'hypersensibilité et contrôle
de la vaccination anti-poliomyél. buccale par le T.T.L.
... Immex. mars 1969 347,353

25 - SCLAFER J. et Col.

... Rev. Fr. d'Hyg. et Heb. Scol. et Uni. 1957 12,191

26 - SOHIER R. RABY C.

... Rev. Immuno. 1944 45,38

27 - THEROND C.

A propos des contre-indications vaccinales chez les
enfants allergiques.
... An. Péd. (sup. sem. Hop. Paris) 2 mai 1966
42 n° 21/5 1350/P 382 1353/P 385

28 - THEROND C.

Contre-indications des vaccinations, et vaccinations des
sujets allergiques.

... Rev. Prat. (vaccination préventive) 1 Mars 1968
18 n° 7 1 017 - 1 023

29 - THEROND C.

Vaccination anti-poliomyélitique chez les allergiques
... Congrès international d'allergologie Paris 1958

30 - THEROND C.

Vaccination des sujets asthmatiques
... Maroc Méd. 1969. 49 n° 523. 226.230

31 - WOLFROMM R. KY et KAUFMAN.

... Rev. Fr ALL; 1961 - 1.257

32 -

Il faut vacciner contre la variole le nourrisson eczémateux
, Sem. Hop. Paris (sup n° 27) 14 Oct. 1969 21.14.15.

